

Le [¹⁸F]-TRACK, premier agent TEP pour étudier les récepteurs Trk-B/C: radiosynthèse, évaluation chez le modèle murin TgF344-AD de la maladie d'Alzheimer, études initiales humaines de distribution

Jean-Paul Soucy^{2,4,6}, Min Su Kang^{1,2}, Alex Thiel^{3,4}, Ralf Schirmacher⁵, Vadim Bernard-Gauthier⁹, Shirin A. Enger^{3,8}, Carolin Jaworski⁵, Andreas Dorian⁵, Stephan Blinder^{2,6}, Pedro Rosa-Neto^{1,2,4}, Alexey Kostikov^{2,4,7}

1. Translational Neuroimaging laboratory, McGill University Research Centre for Studying in Aging, Montreal, Canada
2. McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, Montreal, Canada
3. Jewish General Hospital and Lady Davis Institute for Medical Research, Montreal, Canada
4. Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Canada
5. Cross Cancer Institute, Medical Isotope Cyclotron Facility, University of Alberta, Edmonton, Canada
6. PERFORM Centre Concordia University, Montreal, Canada
7. Department of Chemistry, McGill University, Montreal, Canada
8. Medical Physics Unit, McGill University, Montreal, Canada
9. Center for Addiction and Mental Health, Toronto, ON

Séminaire virtuel 2022, 03 février 2022

Divulgations

Sans objet

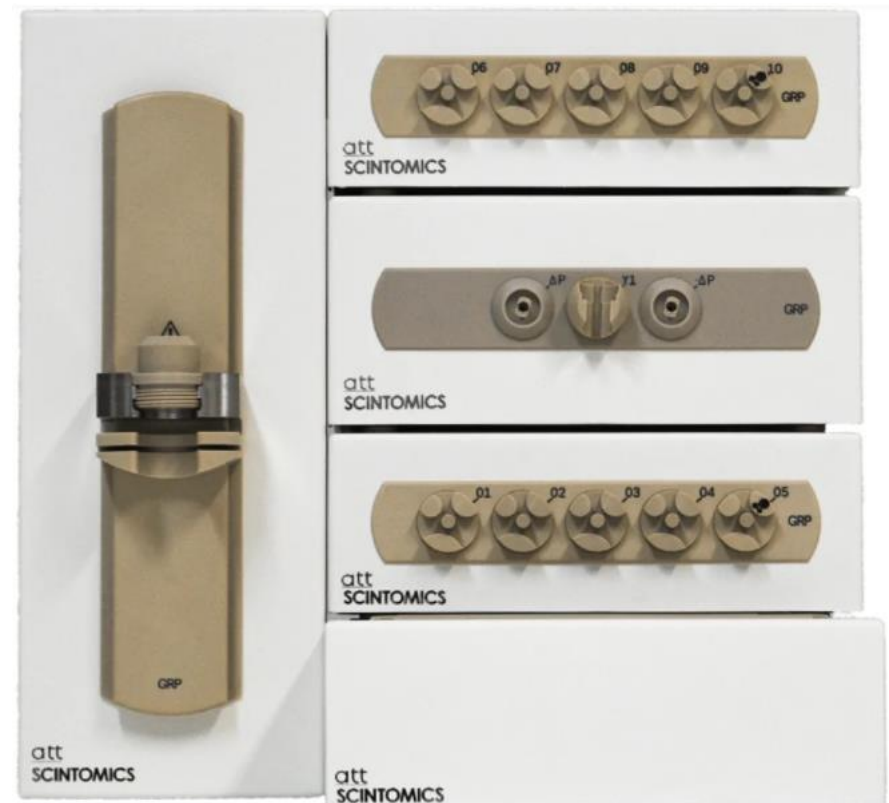
Introduction

La famille des récepteurs des kinases de la tropomyosine (TrkA/B/C), ligands de nombreuses neurotrophines, est impliquée dans la régulation de la différenciation, de la croissance et de la survie neuronales. La littérature récente indique une diminution des Trk dans le système nerveux central au décours de plusieurs maladies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer. Notre groupe a récemment publié la première étude humaine utilisant un ligand de ce système, le [^{18}F]TRACK (ACS Chem. Neurosci. 2019, 10, 2697–2702).

Nous présentons ici la mise au point d'une technique de synthèse entièrement automatisée et conforme aux normes de production des radiopharmaceutiques à des fins d'utilisation chez l'humain. Nous décrivons également les résultats d'études en TEP préclinique chez des rats génétiquement non altérés et des rats TgF344-AD, un modèle connu de maladie d'Alzheimer. Finalement, nous présentons les résultats préliminaires de distribution de cet agent chez 6 volontaires sains.

Synthèse optimisée du [¹⁸F]-TRACK

Nous avons développé une technique de radiosynthèse du [¹⁸F]TRACK basée sur un module Scintomics GRP (Fürstenfeldbruck, Allemagne). La procédure implique une fluorination-¹⁸F d'un précurseur pinacolate chiral boronisé, par catalyse avec du cuivre. Au cours de 6 synthèses successives, nous avons mesuré une efficacité de synthèse radiochimique de $5.0 \pm 1.4\%$ (sans correction de décroissance), des activités totales de 3500 à 5700 MBq, une pureté radiochimique de plus de 99% et des activités molaires de 250 ± 75 GBq/ μ mol. Les résultats de tous les tests standards de qualité (y compris ceux de pyrogénicité) se sont avérés normaux.



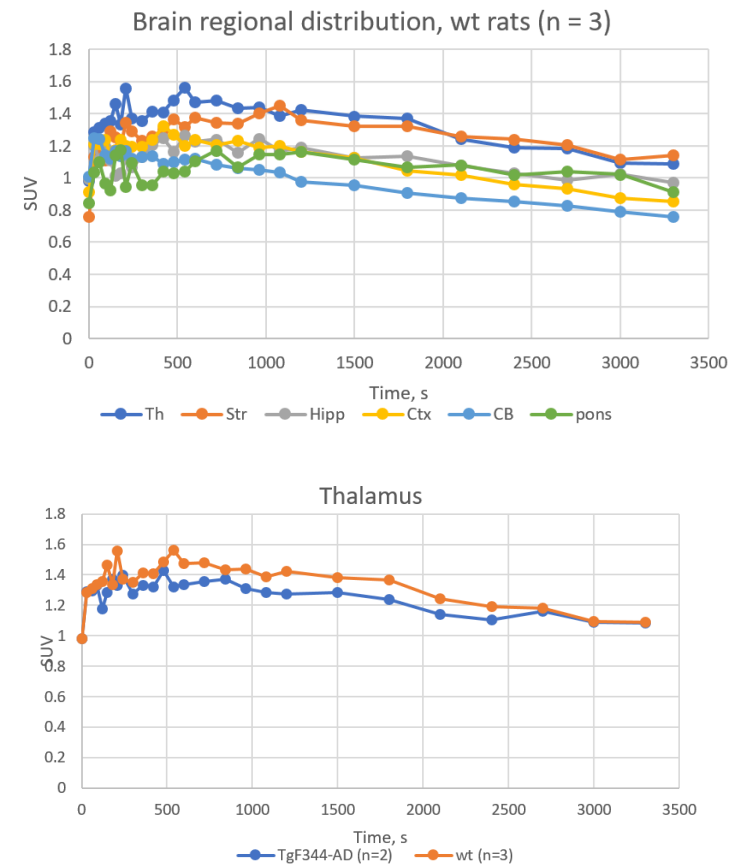
Méthodologie et résultats des études d'imagerie

Études précliniques

L'évaluation pré-clinique a pour l'instant été faite sur 3 rats génétiquement non altérés et 2 rats TgF344-AD, en utilisant un scanner microPET Concord R4 (Siemens, Knoxville, TN).

La fixation cérébrale du [^{18}F]TRACK chez les rats non génétiquement altérés est significative, avec une accumulation maximale dans le thalamus ($\text{SUV}_{\text{max}} = 1.56 \pm 0.28$, 10 min post-injection), ce qui est similaire aux résultats d'études histologiques humaines (figure du haut).

Les rats transgéniques montrent des accumulations thalamique, striatale, et du cortex frontal suggérant une diminution de la densité des récepteurs dans ces régions p/r aux animaux contrôles (figure du bas).

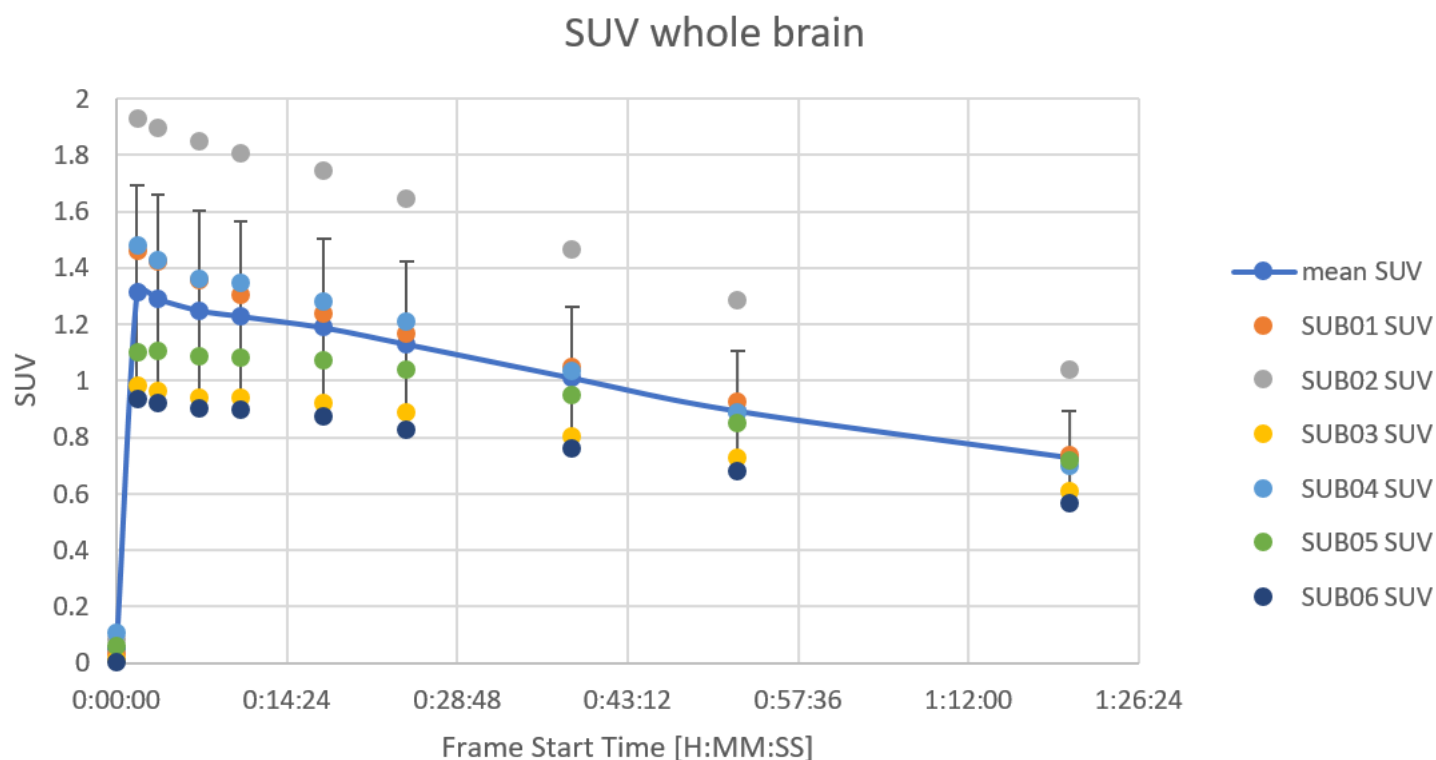


Études chez l'humain

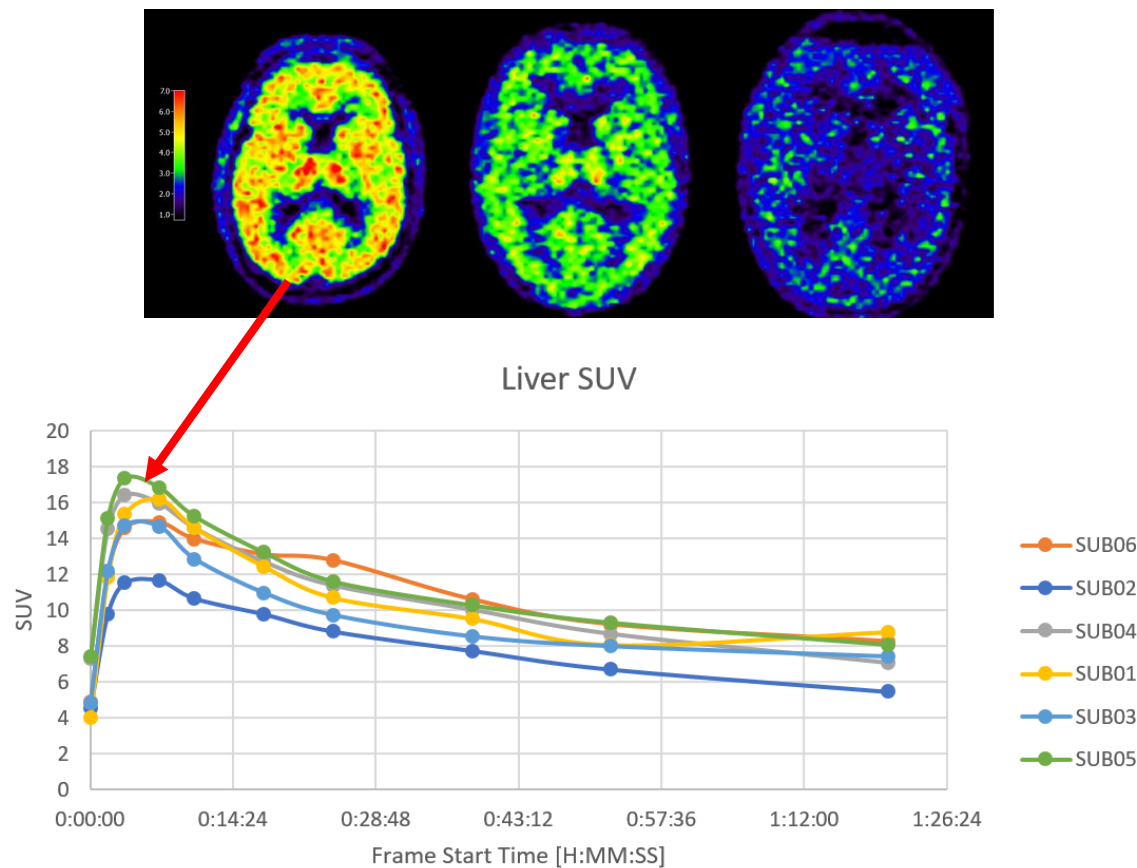
Nous avons réalisées des études TEP chez 6 volontaires sains (22 à 61 ans, 3 femmes; 2^{ème} à 7^{ème} humains étudiés) avec une caméra TEP-TDM General Electric Discovery DST. Les doses injectées variaient de 129 à 147 MBq de [¹⁸F]TRACK. Dix études pancorporelles (TEP et TDM) ont ensuite été réalisées, débutant au moment de l'injection, puis 105, 210, 420, 600, 1200, 1440, 2280, 3120 et 4800 secondes après celle-ci. Un algorithme itératif de type OSEM a été employé pour la reconstruction des données, avec les corrections habituelles (diffusé, atténuation, comptes non-pairés, mouvement).

L'analyse des données s'est faite avec le logiciel VINCI 5.11 (Max-Planck-Institute for Metabolism Research, Cologne, Allemagne). Les courbes temps-activité (TAC) ont été extraites des données dynamiques après application d'un masque cérébral binaire (créé pour chaque sujet à l'aide de sa TDM propre), et corrigées pour la décroissance. Des régions d'intérêt ellipsoïdes ont été utilisées pour les mesures hépatiques. Les concentrations d'activité ont été transformées en valeurs de fixation normalisées (SUVs).

Le SUV maximum pour le cerveau a été mesuré à 1.32 (+/- 0.379), et a été observé entre 115 et 210s post injection, décroissant par la suite à 0.73 (+/-0.167) à 80 minutes (figure 1). Les régions les plus actives ont été le cortex (4.8 +/-1.34) et le thalamus (5.6 +/- 1.77), alors que la substance blanche a montré les valeurs les plus basses (2.7 +/-1.06).



Trois classes de sujets ont été observées: chez 3 sujets des valeurs de SUV cérébral moyennes basses ont été observées (2.04, 2.00 and 2.14), chez 2 des valeurs intermédiaires (2.91, 2.98) et 1 sujet a montré une valeur élevée (4.08). Ce dernier est celui qui a montré la fixation hépatique la plus faible, soulevant la possibilité d'un métabolisme ralenti du $[^{18}\text{F}]\text{TRACK}$ par le foie .



Conclusions

- Le [^{18}F]TRACK peut être produit selon les normes nécessaires pour une utilisation humaine, avec d'excellentes valeurs d'efficacité de synthèse, des activités totales suffisantes pour permettre des études chez plusieurs sujets avec une seule production, une très haute pureté radiochimique et des activités molaires très élevées, permettant des études animales en condition de traçage.
- Premier agent TEP de marquage des TrkB/C, ses propriétés cinétiques permettent des acquisitions cérébrales de haute qualité.
- Les causes des différences intersujets marquées de fixation cérébrales restent à évaluer, et pourraient être liées à un métabolisme hépatique variable
- Le [^{18}F]TRACK est donc un agent prometteur pour évaluer les systèmes neurotrophiques à des fins diagnostiques pour les maladies neurodégénératives. De plus, des interventions thérapeutiques à ce niveau commencent à être proposées, et le [^{18}F]TRACK pourrait servir à l'évaluation en recherche de ces traitements, puis possiblement pour leur suivi en clinique.